

## SUBSTANCE FOR INTEGRAL CORRECTION OF METABOLIC ACIDOSIS AND ALKALOSIS

The invention relates to medico-biological researches and can be used both in practical public health service and in research work. The purpose of the invention is to use preparation Namacit (carbostimulin) for integrated correction of a metabolic acidosis and alkalosis. This purpose is reached due to its capability to normalize a acid-base state and metabolic processes in tissues.

4

tables.

### DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention relates to medicine and can be used as an agent normalizing shifts in the acid-base equilibrium. The majority of pathological states is characterized by a shift of the acid-base equilibrium towards acidosis (diabetes, rachitis, stress, parodontite, postgemmoroidal anemia, hypertonia, toxicoses, nephritises), or alkalosis (hepatitis, atherosclerosis, caries, thyrotoxicosis, virus defeats, malignant tumours, ischemic and ulcerous illness, myocardial infarction).

Known in the art are methods of elimination of acidosis or alkalosis by intake in an organism of sodium bicarbonate or ammonium chloride respectively. No information has been found on a preparation of integral action rendering correction of opposite deviations of any metabolic processes. The object of the invention is to use preparation Namacit (carbostimulin) for integral correction of metabolic acidosis and alkalosis.

The achievement of this object became possible as a result of utilizing the preparation property to normalize the acid-base equilibrium. It is well known that the Namacit (carbostimulin) preparation is used as an antidiabetic, antacidotic, and antianemic agent.

Such an action is based on a shift of the acid-base equilibrium from acidosis to a normal state, a decrease of hypoxia and improvement of the plastic exchange. The effect of the Namacit preparation was investigated at a shift of the acid-base equilibrium not only towards the acidosis, but also towards the alkalosis.

In so doing we have discovered earlier unknown appearance of an integral property of the preparation to correct any shifts of the acid-base equilibrium in tissues and blood bringing them to a normal value.

The data presented in Table 1 and the data obtained testify that an excess of ammonium chloride in a ration of rats (group 2) results in development of a compensated form of metabolic acidosis accompanied by a decrease of bicarbonate and Carbon dioxide at constant pH. In a group of animals who received bicarbonate with food (group 3) opposite changes were observed: a growth of all factors of acid-base equilibrium that is diagnosticated as compensated metabolic alkalosis. The administration of the Namacit (carbostimulin) preparation on a background of the above-mentioned shifts promoted in one case an increase and in the other case a decrease bicarbonates, carbon dioxide and pH, that resulted in normalization of these factors.

The study of the metabolic factors in the tissues of rats of the same groups has shown a similar corrective action of the preparation thereby confirming the importance of the found property of the latter.

At acidosis characteristic changes of a metabolism were observed in tissues: intensification of the processes of gluconeogenesis, lipolysis, proteolysis, decrease of a glycolysis and cycle of tricarboxylic acids. Gyperrecoverability of the medium in the organism was developed. The preparation promoted glycolysis, pentose-phosphate cycle, tricarboxylic acid

cycle, decreased the proteolysis, deamination of amino acids, and decreased the contents of the reduced substrates (see Table 2).

The alkalosis state was characterized by changes in the other direction: the preparation retracted the function of glycolysis, tricarboxylic acid cycle, and pentophosphate cycle. The oxidized substrata above were quantitatively predominant over the reduced substrata. Namacit added to the rat ration manifested its positive action in activation of enzymatic reactions, where redundant amount of oxidized substrates was utilized thus balancing the oxidized and reduced metabolites (see Table 3).

Thus, the data obtained allow one to make a conclusion that Namacit is a preparation of integrated correction of a metabolic acidosis and alkalosis.

An example of concrete application. Models of metabolic acidosis and alkalosis were obtained by feeding rats with ammonium chloride (4 g/mg of mass) and sodium hydrocarbonate (5 g/kg of mass); the control groups received sodium chloride in an equimolar quantity. In total, in a monthly experiment there were 5 groups of animal (10 pieces in each group). Two groups, in addition to ammonium chloride and bicarbonate, had in their ration Namacit in a dose of 700 mg/kg of mass.

The data of the acid-base status of the rats presented in a Table 4 indicated to normalizing action of the preparation by these factors both at the acidosis and alkalosis.

Pharmacological properties. The preparation is capable of stimulating a plastic exchange by activating the carboxylation reactions. The preparation demonstrates antihypoxic, antianemic, antidiabetic properties realizing them through normalization of the function of a tricarboxylic acid cycle, lipide exchange, acid-base state of tissues. The carbon dioxide released by the bicarbonate aggregates with the ferment proteins changes their conformation and, respectively, the enzymes activity, acting as an allosteric effector, and changes the intensity of the complex of reactions of carboxylation and decarboxylation in the tissues. The ions of magnesium, manganese and Zinc are activators of carboxylases and other enzymes, and sodium citratum serves as a substrate for reactions of the tricarboxylic acid cycle, lipogenesis and synthesis of osteoclasts. Namacit (carbostimuline) is so far a unique agent of integrated correction of acid-base equilibrium. The preparation of such universality is not known in the prior art.

The claimed preparation is harmless (all its compounds are permitted by the Pharmacological Committee), and has a wide range of forms of its application (powders, tablets, solutions for application, an anticaries polish, tooth paste composition etc.).

#### CLAIM:

Application of preparation Namacit as an agent for integrated correction of metabolic acidosis and alkalosis.

Table 1

The effect of the Namacit preparation on the composition of blood of rats at simulated acidosis and alkalosis n-10-27

Parameter	Control (1)	Acidosis (2)	Alkalosis (3)	Acidosis+ Namacit	Alkalosis +Namacit
PH	7.27 ± 0.04	7.25 ± 10.04	7.45 ± 0.03	7.23 ± 0.03	7.37 ± 0.03
HCO <sub>3</sub> , Mmole/l	24.5 ± 2.8	12.7 ± 1.24	34.6 ± 4.87	27.1 ± 2.01	33.5 ± 0.67
PCO <sub>2</sub> Mm Hg	42.8 ± 1.9	30.0 ± 2.05	56.0 ± 0.10	63.7 ± 0.68	41.8 ± 2.5
Diagnosis by Nomograms	-	Partially compensated metabolic acidosis	Partially compensated metabolic acidosis	Return to control values	Normal

Table 2

Effect of Namacit on the metabolism of tissues of white rats at acidosis (nmole/c/μmole/g, n-10)

Parameter	Acidosis	Acidosis + Namacit
Bony tissue		
Hexokinase	1.10 ± 0.22.	1.68 ± 0.17
Pyruvate kinase	1.47 ± 0.14	1.69 ± 0.21
G-6-PDG*	0.38 ± 0.08	0.91 ± 0.33
NADP-dependent MDG**	0.59 ± 0.14	1.06 ± 0.10
NADP-dependent MDG	2.07 ± 0.06	2.86 ± 0.12
ACT	1.85 ± 0.09	1.51 ± 0.11
Isocytate	2.52 ± 0.42	1.90 ± 0.18
Liver		
NADF-dependent MDG	2.53 ± 0.30	36.9 ± 2.90
Isocytate	5.88 ± .42	3.00 ± 0.34
Pyruvate/lactate	0.134	0.113
Isocitrate/oxalate	0.22	0.18

\* G-6-PDG = glucose-6-phosphatedehydrogenase

\*\* MDG = malate dehydrogenase

NADF = Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

Table 3

Effect of Namacit on the metabolism of tissues of white rats at acidosis (nmole/c/μmole/g, n-10)

Parameter	Alkalosis	Acidosis + Namacit
Bony tissue		
NADP-dependent MDG	0.97 ± 0.033.	0.217 ± 0.037
Hexokinase	0.33 ± 0.19	0.92 ± 0.09
G-6-PDG	2.49 ± 0.42	5.49 ± 0.88
Liver		
Pyruvatekinase	0.37 ± 0.01	0.47 ± 0.09
NADP-dependent ICDG	0.02 ± 0.01	0.26 ± 0.05
NADF-dependent ICDG	7.50 ± 0.01	13.9 ± 1.25
NADP –dependent MDG	1.43 ± 0.04	2.50 ± 0.03
Gingiva		
Hexokinase	1.47 ± 0.30	4.29 ± 0.36
G-6-PDG	2.24 ± 0.48	4.06 ± 0.45
NADF-dependent MDG	4.21 ± 0.67	9.99 ± 0.98
Isocytate	5.34 ± 0.95	2.10 ± 0.30

G-6-PDG = glucose-6-phosphatedehydrogenase

MDG = malate dehydrogenase

NADF = Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

ICDG = Isocitrate dehydrogenase

Table 4

The effect of the Namacit preparation on the acid-base equilibrium of blood of rats at simulated acidosis and alkalosis

Parameter	Control (1)	Acidosis (2)	Alkalosis (3)	Acidosis+ Namacit	Alkalosis +Namacit
pH	7.27 ± 0.04	7.25 ± 0.04	7.45 ± 0.03	7.23 ± 0.03	7.37 ± 0.03
HCO <sub>3</sub> , mmole/l	24.5 ± 2.8	12.7 ± 1.24	34.6 ± 4.87	27.1 ± 2.01	33.5 ± 0.67
pCO <sub>2</sub>	42.8 ± 1.9	30.0 ± 2.05	56.0 ± 0.10	63.7 ± 0.68	41.8 ± 2.5



(19) RU (11) 2014077 (13) C1

(51) 5 A61K33/00

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ  
(РОСПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Российской Федерации

Статус: по данным на 04.08.2006 - прекратил действие

(14) Дата публикации: 1994.06.15

(21) Регистрационный номер заявки: 4338297/14

(22) Дата подачи заявки: 1987.10.26

(45) Опубликовано: 1994.06.15

(71) Имя заявителя: Одесский научно-  
исследовательский институт стоматологии;  
Институт биохимии им.А.В.Палладина АН  
Украины

(72) Имя изобретателя: Мельничук Д.А.; Гулый М.Ф.;  
Пахомова В.А.; Скорик Л.В.; Стогний Н.А.; Крюкова  
Г.Н.; Пахомова О.О.; Грузова И.Л.; Верченко И.И.

(73) Имя патентообладателя: Одесский научно-  
исследовательский институт стоматологии;  
Институт биохимии им.А.В.Палладина АН Украины

### (54) СРЕДСТВО ДЛЯ ИНТЕГРАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА И АЛКОЛОЗА

Изобретение относится к медико-биологическим исследованиям и может быть использовано как в практическом здравоохранении, так и в научно-исследовательской работе. Цель изобретения - использование препарата намацит (карбостимулин) для интегральной коррекции метаболических ацидоза и алкалоза. Эта цель достигается благодаря его способности нормализовать кислотно-щелочное состояние и обменные процессы в тканях. 4 табл.

#### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к медицине и может быть использовано в качестве средства, нормализующего сдвиги кислотно-щелочного равновесия. Большинство патологических состояний характеризуется сдвигом кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза (диабет, рахит, стресс, пародонтит, постгемморагическая анемия, гипертония, токсикозы, нефриты), либо алкалоза (гепатит, атеросклероз, кариес, тиреотоксикоз, вирусные поражения, злокачественные опухоли, ишемическая и язвенная болезни, инфаркт миокарда).

Известны способы устранения ацидоза или алкалоза введением в организм бикарбоната натрия либо хлористого аммония соответственно. Сведений о препарате интегрального действия, оказывающего коррекцию противоположных отклонений каких-либо метаболических процессов не обнаружено. Цель изобретения - использование препарата намацит (карбостимулин) для интегральной коррекции метаболических ацидоза и алкалоза.

Достижение этой цели стало возможным в результате обнаруженного свойства препарата нормализовать кислотно-щелочное равновесие. Известно, что препарат намацит (карбостимулин) применяется как антидиабетическое, антиацидотическое, и антианемическое средство.

В основе проявления такого действия лежит сдвиг кислотно-щелочного равновесия от ацидоза к норме, снижение гипоксии и усиление пластического обмена. Было изучено влияние препарата Намацит при сдвиге кислотно-щелочного равновесия не только в сторону ацидоза, но и в сторону алкалоза.

При этом было обнаружено неизвестное ранее проявление интегрального свойства препарата корректировать любые сдвиги кислотно-щелочного равновесия в тканях и крови, приводя их к нормальным значениям.

Представленные в табл. 1 и данные свидетельствуют о том, что избыток хлористого аммония в рационе крыс (группа 2)

приводит к развитию компенсированной формы метаболического ацидоза, сопровождающегося снижением бикарбоната и углекислоты при неизменном pH. В группе животных, которые получали с пищей бикарбонат (группа 3) наблюдали противоположные изменения - повышение всех показателей кислотно-щелочного равновесия, что диагностируется как компенсированный метаболический алкалоз. Дача препарата намацит (карбостимулин) на фоне описанных сдвигов способствовало в одном случае повышению, в другом - понижению бикарбонатов, углекислоты и pH, что приводило к нормализации этих показателей.

Изучение метаболических показателей в тканях крыс этих же групп показало аналогичное корректирующее действие препарата, что подтверждает важность найденного свойства последнего.

При ацидозе в тканях наблюдали характерные изменения метаболизма: усиление процессов глюконеогенеза, липолиза, протеолиза, снижение гликолиза и цикла трикарбоновых кислот. В организме развивалась гипертрофия печени. Под влиянием препарата активировались: гликолиз, пентозофосфатный цикл, цикл трикарбоновых кислот, уменьшался протеолиз, дезаминирование аминокислот, снижалось содержание восстановленных субстратов (см. табл.2).

Состояние алкалоза характеризовалось изменениями в другом направлении: снижалось функционирование гликолиза, цикла трикарбоновых кислот, пентозофосфатного цикла, количественно преобладали окисленные субстраты над восстановленными. Намацит, введенный в рацион, проявляли свое положительное действие в активации ферментативных реакций, где утилизировались избыточное количество окисленных субстратов и таким образом, выравнивался баланс окисленных и восстановленных метаболитов (см. табл.3).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение, что намацит является препаратом интегральной коррекции метаболических ацидоза и алкалоза.

**П р и м е р** конкретного применения. Модели метаболических ацидоза и алкалоза получали путем скормливания крысам хлористого аммония (4 г/кг массы) и гидрокарбоната натрия (5 г/кг массы), контрольные группы получали в эквивалентном количестве хлористый натрий. Всего в месячном опыте было 5 групп животных (по 10 штук). Двум группам одновременно с хлористым аммонием и бикарбонатом в рацион вводили намацит в дозе 700 мг/кг массы.

Представленные в табл.4 данные кислотно-щелочного состояния крови крыс свидетельствуют о нормализующем действии препарата на эти показатели как при ацидозе, так и при алкалозе.

**Фармакологические свойства.** Препарат обладает способностью стимулировать пластический обмен путем активации реакций карбоксилирования. Проявляет антигипоксические, антианемические, антидиабетические свойства, реализуя их через нормализацию функционирования цикла трикарбоновых кислот, липидного обмена, окислительно-восстановительного состояния тканей. Углекислота, источником которой является бикарбонат, соединяясь с ферментными белками, меняет их конформацию и, соответственно, активность ферментов, действует как аллостерический эффектор, изменяет интенсивность протекания комплекса реакций карбоксилирования и декарбоксилирования в тканях. Ионы магния, марганца и цинка являются активаторами карбоксилаз и других ферментов, а цитрат натрия служит субстратом для реакций цикла трикарбоновых кислот, липогенеза и синтеза остеокальцина. Намацит (карбостимулин) - представляется пока единственным средством интегральной коррекции кислотно-щелочного равновесия. Препарата такой универсальности до сих пор известно не было.

Предлагаемый препарат безвреден (все составляющие его вещества разрешены фармкомитетом), обладает широким диапазоном форм применения (в виде порошков, таблеток, растворов для аппликаций, антикариесных лаков, в составе зубной пасты и т.д.).

#### **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Применение намацита в качестве средства для интегральной коррекции метаболического ацидоза и алкалоза.

---

## ИЗВЕЩЕНИЯ К ПАТЕНТУ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

---

Код изменения правового статуса	<b>ММ4А - Досрочное прекращение действия патентов РФ из-за неуплаты в установленный срок пошлин за поддержание патента в силе</b>
Дата публикации бюллетеня	<b>2000.09.27</b>
Номер бюллетеня	<b>27/2000</b>
Дата прекращения действия патента	<b>00</b>

### РИСУНКИ

Рисунок 1, Рисунок 2

Таблица 1

Влияние препарата Намацит на КЩР крови крыс при моделированных ацидозе и алкалозе  
за n = 10-27

Показатели	Контроль (1)	Ацидоз (2)	Алкалоз (3)	Ацидоз+намацит	Алкалоз+намацит
pH	$7,27 \pm 0,04$	$7,25 \pm 0,04$	$7,45 \pm 0,03$	$7,23 \pm 0,03$	$7,37 \pm 0,03$
НСО <sub>3</sub> , ммоль/л	$24,5 \pm 2,8$	$12,7 \pm 1,24$	$34,6 \pm 4,87$	$27,1 \pm 2,01$	$33,5 \pm 0,67$
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	$42,8 \pm 1,9$	$30,0 \pm 2,05$	$56,0 \pm 0,10$	$63,7 \pm 0,68$	$41,8 \pm 2,5$
Диагноз по номограммам	-	Отчасти компенсированный метаболический ацидоз	Отчасти компенсированный метаболический ацидоз	Возврат к контрольным значениям	Норма

Таблица 2

Влияние Намацита на метаболизм тканей белых крыс при ацидозе (нмоль/с/г; мкмоль/г),  
n=10

Показатели	Ацидоз	Ацидоз+намацит
Костная ткань		
Гексокиназа	$1,10 \pm 0,22$	$1,68 \pm 0,17$
Пируваткиназа	$1,47 \pm 0,14$	$1,92 \pm 0,21$
Г-6-ФДГ	$0,38 \pm 0,08$	$0,91 \pm 0,33$
НАД-зависимая МДГ	$0,59 \pm 0,14$	$1,06 \pm 0,10$
НАДФ-зависимая МДГ	$2,07 \pm 0,06$	$2,86 \pm 0,12$
АСТ	$1,85 \pm 0,09$	$1,51 \pm 0,11$
Изоцитрат	$2,52 \pm 0,42$	$0,90 \pm 0,18$
Печень		
НАДФ-зависимая МДГ	$2,53 \pm 0,30$	$36,9 \pm 2,90$
Изоцитрат	$5,88 \pm 0,42$	$3,00 \pm 0,34$
Пируват/лактат	0,134	0,113
Изоцитрат/оксалоац.	0,22	0,18



Влияние Намацита на метаболизм тканей белых крыс при алкалозе (нмоль/с/г; мкмоль/г).  
n=10

Показатели	Алкалоз	Ацидоз+намацит
Костная ткань		
НАД-зависимая МДГ	0,097±0,033	0,291±0,037
Гексокиназа	0,33±0,19	0,92±0,09
Г-6-ФДГ	2,49±0,42	5,49±0,88
Печень		
Пируваткиназа	0,37±0,01	0,47±0,09
НАД-зависимая ИЦДГ	0,02±0,01	0,26±0,05
НАДФ-зависимая ИЦДГ	7,50±0,89	13,9±1,25
НАД-зависимая МДГ	1,43±0,04	2,50±0,03
Десна		
Гексокиназа	1,47±0,30	4,29±0,36
Г-6-ФДГ	2,24±0,48	4,06±0,45
НАД-зависимая МДГ	4,21±0,67	9,99±0,98
Изоцитрат	5,34±0,96	2,10±0,30

Т а б л и ц а 4

Влияние Намацита на КЩР крови крыс при моделировании у них метаболических ацидоза и алкалоза

Группы	pH	pCO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Диагноз
Контроль	7,36±0,08	45,0±0,8	25,1±0,99	Норма
Алкалоз	7,40±0,02	36,1±1,3	21,7±1,16	Алкалоз
Алкалоз+намацит	7,35±0,09	42,8±1,66	23,5±0,61	Норма
Ацидоз	7,31±0,04	49,7±1,70	24,0±2,80	Ацидоз
Ацидоз+намацит	7,37±0,03	42,8±1,9	23,0±2,2	Норма

\* - Достоверные отличия от контроля.